

3{40 -O-Acetyl-18{40 -glycyrrhetyl-N-carboethoxy piperazinoamides

Patent Number: US3869458

Publication date: 1975-03-04

Inventor(s): TURNER JOHN CAMERON; CHAN ROSALIND PO KUEN

Applicant(s):: BIOREX LABORATORIES LTD

Requested Patent: BE753773

Application Number: US19700053322 19700708

Priority Number(s): GB19690037692 19690728

IPC Classification: C07D51/70

EC Classification: C07D295/18B1D

Equivalents: DE2034694, FR2059565, GB1255098, ZA7004451

#### Abstract

New amide derivatives of glycyrrhetinic acid and of 3-O-acyl-glycyrrhetinic acid are provided in which the amide grouping is derived from piperazine or from an N-carboalkoxy-piperazine. The new compounds are valuable in the treatment of inflammatory conditions and especially of arthritic conditions.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

BEST AVAILABLE COPY

N° 753.773



Classification internationale :
3-4-5
Brevet pris en lecture le :
31. 12. 1970

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

# BREVET D'INVENTION

PAT. & T.M. OFFICE

AUG 13 1975

Le Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;  
**SCIENTIFIC LIBRARY**

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 22 juillet 1970 à 15 h. 50

au Service de la Propriété Industrielle;

## ARRÊTE:

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : BIOREX LABORATORIES LIMITED, Biorex House, Canonbury Villas, London N.1., (Grande-Bretagne), repr. par l'Office Kirkpatrick-C.T.Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Dérivés de l'acide glycyrrhétinique,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en Grande-Bretagne le 28 juillet 1969, n° 37692/69.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurent joints un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'inventeur et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 30 septembre 1970.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur Général,

J. HAMELS

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

BIOREX LABORATORIES LIMITED

p o u r

Dérivés de l'acide glycyrrhétinique.

-----  
Demande de brevet anglais n° 37692/69 du 28 juillet 1969  
en sa faveur.  
-----

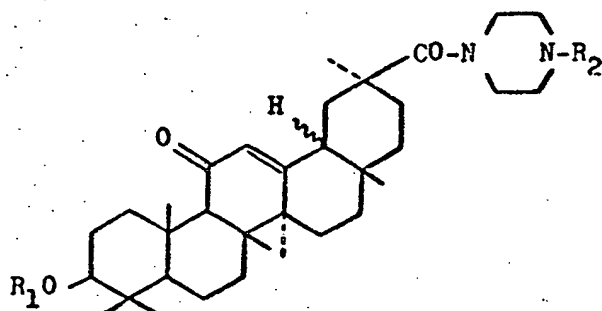
La présente invention se rapporte à de nouveaux  
dérivés de l'acide glycyrrhétinique utiles en pharmacie, de  
même qu'à leur préparation.

La présente invention a pour objet de nouveaux  
composés de formule générale :

IX./AB. 08-5

F 2272 P

753773

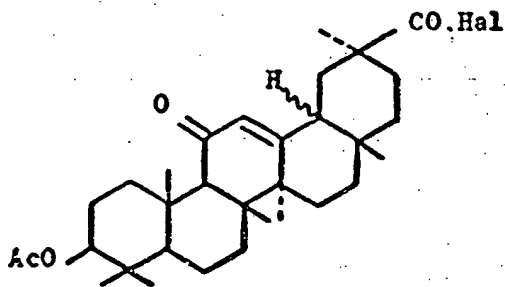


où  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical acyle issu d'un acide monocarboxylique et  $R_2$  représente un radical carboalkoxy, ou bien où  $R_1$  et  $R_2$  représentent un atome d'hydrogène, de même que les sels d'addition d'acides des composés dans la formule desquels  $R_2$  représente un atome d'hydrogène.

Lorsque  $R_1$  représente un radical acyle, celui-ci est de préférence issu d'un acide aliphatique monocarboxylique comptant 6 atomes de carbone au maximum, comme l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butyrique, l'acide isobutyrique, un acide valérique ou un acide caproïque.

Lorsque  $R_2$  représente un radical carboalkoxy, celui-ci compte de préférence 6 atomes de carbone au maximum et est, par exemple, un radical méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-pentoxy ou n-hexoxy.

Les nouveaux composés de l'invention peuvent être préparés par réaction d'un halogénure d'acide de formule générale :



750773

où Hal représente un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore, et Ac représente le reste d'un acide monocarboxylique, avec une N-carboalkoxypipérazine dans un milieu modérément basique pour donner un 3'-O-acyl-glycyrrhétyl-N-carboalkoxy-pipérazinamide qui, si on le désire, peut être soumis à une hydrolyse basique.

Par "hydrolyse alcaline modérée", on obtient le composé 3-hydroxylé correspondant, c'est-à-dire le composé dans lequel le radical acyloxy (AcO) est remplacé par un radical hydroxyle. L'hydrolyse effectuée dans des conditions plus sévères provoque non seulement la substitution du radical acyloxy par un radical hydroxyle mais également la conversion du radical N-carboalkoxypipérazinyle en un radical pipérazinyle.

Si la chose est désirable, le dérivé de la pipérazine peut être mis à réagir avec un acide inorganique ou organique non toxique pour donner le sel d'addition d'acide correspondant.

Les N-carboalkoxypipérazines de départ peuvent être préparées de la manière décrite par Moore et collaborateurs (J.C.S., 1929, 39).

Les nouveaux composés de l'invention ont des propriétés anti-inflammatoires très intéressantes et sont spécialement utiles pour le traitement des états arthritiques. De plus, il a été montré qu'ils possèdent la propriété inattendue d'être également actifs contre des lésions secondaires associées à l'arthrite.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

#### EXEMPLE 1.-

On ajoute 7 g de N-carboéthoxypipérazine, sous agitation, à une solution de 21,2 g (0,004 mole) de chlorure de 3-O-acétyl-18 $\beta$ -glycyrrhétyle dans 500 ml de benzène. On alcalinise légèrement la solution (pH environ 8) par addition d'hydroxyde de potassium méthanolique, puis on poursuit

l'achèvement de la réaction étant déterminé par chromatographie en couche mince. On dilue alors le mélange de réaction avec de l'eau, puis on l'extrait au dichlorométhane. On lave soigneusement l'extrait organique à l'eau, puis avec une solution aqueuse de chlorure de sodium avant de le sécher sur du sulfate de magnésium anhydre. Par élimination du solvant, on obtient une gomme quasi-incolore qu'on recristallise dans de l'éther pour obtenir 9,5 g de 18 $\beta$ '-glycyrrhétyl-N-carboéthoxypipérazinamide sous forme de cristaux blancs fondant à 236-238°C,  $[\alpha]_D^{20} = +131^\circ$  (c = 1 dans le chloroforme).

De la même manière, on prépare du 18 $\alpha$ '-glycyrrhétyl-N-carboéthoxypipérazinamide (point de fusion 245-246°C),  $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$  (c = 1 dans le chloroforme), du 18 $\alpha$ '-glycyrrhétyl-N-carbométhoxypipérazinamide, du 18 $\alpha$ '-glycyrrhétyl-N-carbo-n-butoxypipérazinamide et du 18 $\alpha$ '-glycyrrhétyl-N-carbohoxypipérazinamide, de même que les composés 18 $\beta$ ' correspondants.

La présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés de l'acide glycyrrhétinique. Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie orale, rectale ou parentérale en mélange avec un véhicule solide ou liquide pharmaceutique.

Des compositions solides convenant pour une administration par voie orale sont notamment des comprimés, des pilules, des poudres dispersables et des granules. Dans ces compositions solides, l'un des nouveaux dérivés est mélangé avec au moins un diluant inerte, comme du carbonate de calcium, de l'amidon, de l'acide alginique ou du lactose. Les compositions peuvent

SECRET

tration par voie orale sont notamment des émulsions, solutions, suspensions, sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant les diluants inertes classiques, comme de l'eau et de la paraffine liquide. Outre ces diluants inertes, les compositions peuvent également comprendre des additifs, comme des agents mouillants et de mise en suspension, ainsi que des agents adoucissants et aromatisants.

Les compositions de l'invention convenant pour l'administration par voie orale peuvent se présenter sous forme de capsules d'une matière absorbable comme de la gélatine contenant l'un des nouveaux dérivés, avec ou sans diluants et/ou excipients.

Les compositions de l'invention convenant pour l'administration par voie parentérale sont notamment des solutions, suspensions ou émulsions stériles aqueuses ou non aqueuses. Des exemples de solvants non aqueux ou de milieux de mise en suspension sont notamment le propylène glycol, le polyéthylène glycol, des huiles végétales, comme l'huile d'olive, et des esters organiques convenant pour l'injection, comme l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des additifs, comme des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. Les compositions peuvent être stérilisées, par exemple, par filtration sur un filtre bactériologique, par incorporation d'agents stérilisants dans la composition, par irradiation ou par chauffage. Des compositions solides stériles pouvant être mises en solution dans de l'eau stérile ou dans un autre milieu pour injection stérile immédiatement avant l'usage conviennent

enable. En général, les compositions de l'invention sont administrées par voie orale, rectale ou parentérale de manière à recevoir 25 à 100 mg de constituant actif par jour. L'administration par voie parentérale peut se faire, par exemple, par voie intramusculaire, intraveineuse ou intrabursale.

Les exemples suivants illustrent les compositions pharmaceutiques de l'invention.

EXEMPLE 4.-

On prépare des comprimés de 500 mg de la composition suivante :

chlorhydrate de 18 $\beta$ '-glycyrrhétyl-pipérazinamide	250 mg
amidon	150 mg
lactose	95 mg
stéarate de magnésium	5 mg

EXEMPLE 5.-

On prépare des comprimés de 500 mg de la composition suivante :

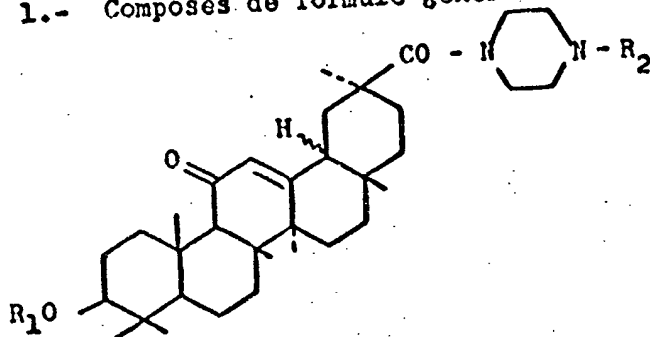
3'-O-acétyl-18 $\beta$ '-glycyrrhétyl-N-carboéthoxypipérazinamide	300 mg
amidon	180 mg
stéarate de magnésium	20 mg



75373

# RE V E N D I C A T I O N S

1.- Composés de formule générale :



où  $R_1$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical acyle issu d'un acide monocarboxylique et  $R_2$  représente un radical carboalkoxy, ou bien où  $R_1$  et  $R_2$  représentent tous deux des atomes d'hydrogène, et les sels d'addition d'acides des composés dans la formule desquels  $R_2$  représente un atome d'hydrogène.

2.- 3'-O-Acétyl-18 $\beta$ '-glycyrrhétyl-N-carboéthoxy-pipérazinamide.

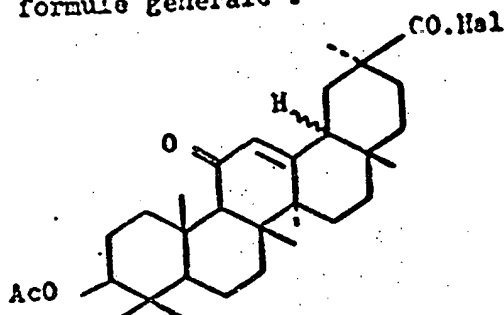
3.- 3'-O-Acétyl-18 $\alpha$ '-glycyrrhétyl-N-carboéthoxy-pipérazinamide.

4.- 18 $\beta$ '-glycyrrhétyl-N-carboéthoxypipérazinamide.

5.- 18 $\alpha$ '-glycyrrhétyl-N-carboéthoxypipérazinamide.

6.- 18 $\alpha$ '-glycyrrhétylpipérazinamide.

7.- Procédé de préparation de composés suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on met un halogénure d'acide de formule générale :



75073

où Ac représente le reste d'un acide monocarboxylique et Hal représente un atome d'halogène, à réagir avec une N-carboalkoxy-pipérazine dans un milieu basique modéré pour donner un 3'-O-acylglycyrrhétyl-N-carboalkoxypipérazinamide qui, si on le désire, est soumis à une hydrolyse alcaline modérée en vue de substituer le radical acyle par un radical hydroxyle, ou est soumis à une hydrolyse acide plus rigoureuse en vue de substituer le radical acyle par un radical hydroxyle et de convertir le radical N-carboalkoxypipérazinyle en un radical pipérazinyle.

8.- Procédé de préparation des composés suivant la revendication 1, en substance comme décrit avec référence aux exemples.

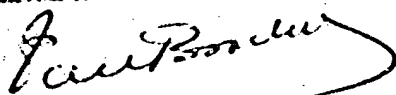
9.- Composés suivant la revendication 1 préparés par le procédé suivant la revendication 7 ou 8.

10.- Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles comprennent un composé suivant la revendication 1 en association avec un véhicule ou diluant pharmaceutique solide ou liquide.

Bruxelles, le 22 juillet 1970.

P. Pon. de: BIOREX LABORATORIES LIMITED.

OFFICE KIRKPATRICK-C.T. PLUCKER.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**